

—— 最 終 講 義 ——

2019年2月8日：医学部百周年開設記念ホール 星陵オーデトリウム講堂

## がん制御へ向けての challenge

東北大学教授

堀 井 明



## 略 歴

昭和 52 年 3 月 東京大学理学部化学科卒業  
昭和 56 年 3 月 大阪大学医学部医学科卒業  
昭和 56 年 7 月 大阪大学医学部附属病院第二外科研修医  
昭和 57 年 7 月 西宮市立中央病院外科医師  
昭和 60 年 7 月 大阪大学医学部第二外科研究生  
昭和 60 年 10 月 大阪大学細胞工学センター研究生（出向）  
平成 元 年 4 月 ユタ大学ハワードヒューズ医学研究所・ポストドクトラルフェロー  
平成 2 年 12 月 財団法人癌研究会癌研究所生化学部研究員  
平成 6 年 9 月 東北大学医学部教授  
平成 11 年 4 月 東北大学大学院医学系研究科教授  
平成 31 年 3 月 退職

## がん制御へ向けての challenge

### Challenge to Control Cancer Development and Progression : Essence from Our Research

堀 井 明

東北大学大学院医学系研究科 分子病理学分野

#### 理学部から外科医へ，そして基礎研究へ

私は 1977 年に東京大学理学部化学科を卒業し、大阪大学医学部へ学士入学しました。理学部は人類に役立つかどうかよりも学問的に興味深いと考えられる事をとことん追究する方向性で、その世界に一生自分がいることに疑問を感じての転進でした。そのころ旅行した北海道では無医村が多く、無医村で医師をすることに魅力を感じ、我が国で唯一、専門課程への編入学制度を始めていた大阪大学医学部を目指すこととしました。

医学部在学中、直接病巣にアプローチできる外科に魅力を感じ、1981年に卒業すると、大阪大学医学部附属病院第二外科と西宮市立中央病院外科で診療に従事しました。疾患はがん、特に消化器、呼吸器、乳腺、甲状腺等が多く、医療の限界を痛感し、がんの本質を知ることが必須であるとの思いが強まりました。そこで、1985年に大阪大学医学部第二外科に帰学し、引き続き大阪大学細胞工学センターの松原謙一教授の研究室で基礎研究に没頭する生活に入りました。

研究開始の1985年は、がんが日本人の死因の1位になった年でした。「発がんには遺伝子が重要らしい」から「重要である」となってきた時期で、分子生物学の黎明期、新しい解析法がどんどん開発され新知見が得られる時代でした。異所性アミラーゼ産生肺癌を課題にしました。それにはヒトアミラーゼ遺伝子のゲノムの構造解析が必要で、研究室の先輩が唾液腺(S)型アミラーゼ遺伝子(AMY1)を単離・解析しておりましたので、私は膵臓(P)型アミラーゼ遺伝子(AMY2)の単離・解析を行いました。そして、ヒトのS型とP型の遺伝子、さらにスイスのグループが報告したマウスのS型とP型の遺伝子の構造と比較し、ヒト・マウスの分離の後でそれぞれの種の中で進化し、それぞれがS型とP型に分化したアミラーゼ遺伝子を保持する進化を遂げたと考えざるを得ない結果が得られま

した。遺伝子を調べないと絶対に解らない知見です。パソコンもワープロもない時代、タイプライターで論文を作成し投稿、遺伝子データも大きなオープンリールのテープに何本かに分けて記録し国立遺伝学研究所に郵送という時代です。これが人生で最初の英文論文で、学位論文になりました。引き続き、アミラーゼ産生肺癌を調べ、腺癌で特異的にAMY1の発現が見られることが判明しました。そのころ、肺の気管支腺の細胞がAMY1を産生するとの報告があり、これらを考えあわせ、肺腺癌の発生母地の細胞はAMY1を産生しており、発がんにもなう clonal expansion のためにAMY1が肺腺癌から検出されるという機序を報告しました。

#### アメリカへ，そして癌研を経て東北大へ

1989年4月からUtah大学Howard Hughes Medical InstituteのRay White教授の研究室に留学しました。目標は家族性大腸腺腫症(FAP)の原因解明です。Utahはモルモン教徒の州で教徒は勢力拡大のためなのか子供が8人~10人が一般的、モルモンの教えには「サイエンスの進歩に寄与」もあり、当時始まっていたpositional cloningには最適の場所、しかも安全。夜まで研究し、休日には家族とアメリカの大自然を満喫する生活を楽しみました。1990年12月に帰国し、癌研究会癌研究所生化学部(中村祐輔部長)で研究継続。1991年にFAPの原因であるAPC遺伝子の単離、さらに散発性の大腸癌や胃癌(tub1とsig)でAPCの異常が初期変化であることを報告しました。引き続きゲノムからのアプローチで消化器癌、遺伝性非腺腫症性大腸癌、DNAミスマッチ修復異常(MMR)と発がんの研究などに取り組み、多くのがんでMMR異常が重要であることなどを示しました。これらの研究を進める中、東北大学から病理の教授で、と声をかけていただき、青天の霹靂でしたがお世話になることになり

ました。

### 異分野から病理へ

従来の病理学は標本を顕微鏡で見て病気の診断をするイメージが強かったのですが、私はその経験がありません。教授会で決定していただいたのは1994年の3月初め、病理学会にも属しておらず、東北大学医学部として大きな決断だったと思います。3月下旬の日本病理学会で「衝撃が走った」と癌研病理部の先生方から聞きましたが、私は「病理学は病気の理由を解明する学問で、手段として分子・遺伝子を中心としたものであっても良い」と考えました。その後、従来の病理以外から病理の教授になる例があちこちで見られ、東北大は先がけであったと思いました。

1994年9月に病理学第一講座教授として東北大学に着任し、まず生協で病理の教科書を買いました。ちょうどカリキュラム改編のため、2学年並列の授業が1994年の秋から始まりました。研究室立ち上げでは平則夫学部長（第二薬理）に大いに助けていただき、大阪大学出身で第一薬理の渡邊建彦教授に何かと相談に乗っていただきました。また、第二病理の名倉宏教授や第一病理の能勢真人助教授（現愛媛大学名誉教授）はじめ多くの皆さまに助けていただきました。第一外科の砂村眞琴先生（現東京医大八王子医療センター兼任教授）が大学院生の木村光宏先生を連れて癌研まで私に会いに来てくれ、木村先生は自分の夏休みを使い、1か月に癌研で過ごし、9月着任以降も研究してくれました。彼は私の研究室での学位取得第一号となりましたが、1年短縮での修了でした。そして、阪大細胞工学センター時代からの仲間であった福重真一先生が1995年3月に加わり、古川徹先生（現東北大学教授）も留学から帰国して1996年7月から加わってくれました。

### 東北大病理で

着任後、多くの先生方と一緒に研究できました。ゲノム解析で、がんの発生・進展に関わるがん抑制遺伝子の単離にむけてのチャレンジである positional cloning は大変な作業です。最初は膀胱癌と婦人科癌を対象にしましたが、次第に他の様々な臓器の腫瘍に対象が広がりました。臨床の医局から派遣された大学院生達は一生懸命に研究に取り組んで結果を残してくれました。最初の論文は1996年の publish でしたが、教室員と喜びました。1997年には産婦人科の永瀬智先生（現山形大学教授）が Cancer Research を突破し、第二外

科の鈴木昭彦先生（現東北医科薬科大学教授）が Nature Genetics に掲載してくれました。呼吸器外科の佐藤雅美先生（現鹿児島大学教授）は1998年に4報の筆頭論文を発表してくれました。福重先生は、着任半年後の1995年9月からの3か月間 UCSF に出張し、開発されて間もない Comparative Genomic Hybridization (CGH) の技術を持ち帰り、我が国からの CGH の第一号論文を発表してくれました。この成果から染色体 12q や 20q に重要な遺伝子があることが判明し、後に 12q の *DUSP6* や 20q の *AURKA* の仕事へと発展できました。また、90年代後半に epigenetic な制御の重要性が判明し、福重先生はメチル化で不活化される遺伝子を特定する methyl-CpG targeted transcriptional activation (MeTA) 法を開発し、重要ながん関連遺伝子の特定と機能解析を行いました。このほか、がん幹細胞、上皮間葉転換、抗がん剤耐性機序などでも成果をあげましたが、割愛します。

### 着任後に心掛けたこと

研究志向の人には誰にでも門戸を開こうと考えていました。大学院生や教員に限らず、学部学生、技官、研究助手の人でも希望があれば研究に参加してもらう方針です。在任中27名の学部学生が英文論文に加わり、うち12名が筆頭、10名は複数の論文の著者になりました。この中には *AURKA* の仕事で Cancer Research を突破し publish から13年間で186回引用された畠達夫君（現東北大学病院外科）の論文も含まれています。この時は日本学生支援機構の優秀学生顕彰事業を知りませんでした。この後、4名の学生諸君が表彰される成果をあげました。吉野優樹君（現加齢医学研究所助教）は筆頭1報を含む3報の論文の著者となり、この制度にチャレンジし2008年度の学術部門で大賞受賞でした。東北大学医学部学生として初の快挙です。技官や研究助手の人では4名が26報の英文論文で著者に加わり、うち7報は筆頭、2名が医学博士取得、さらに2名が科研費取得しました。

JST は高大連携のプログラムを走らせていますが、東北大学でも平成21年に「東北大学科学者の卵養成講座」を開始し、研究志向の強い高校生の指導を開始しました。その卒業生は多方面で活躍していますが、山中美慧さん（東北大学医学部3年生）は入学後も研究を続け、在学3年間で2報の論文に貢献、うち1報は筆頭著者という素晴らしい成果を出しました。

## 人材育成や大学の運営面で

当然ですが大学は人材育成の場です。医学教育では教務委員会の基礎小委員長としてカリキュラム改革を進めつつ学生を育てることに努めました。90年代の終わり頃から参加型臨床実習が求められました。それには医学生の質の担保が必要で、医療系大学間共用試験実施評価機構（CATO）が立ち上がり CBT と OSCE からなる共用試験が開始になりました。私は東北大学での CBT 実施を担当し、歯学部と協力してコンピューターシステムを構築しました。連動してネットワークシステム構築が必要となり、星陵 IT センターを立ち上げ初代センター長として多くの皆様にご協力いただきました。CBT は 4 年間の試行を経て 2005 年度からの本格実施が実現しました。東北大のシステムは CATO から注目され、そのせいもあってか平成 20 年から 30 年まで CATO の理事を担当しました。

1999 年から医学部オープンキャンパスも担当しました。当初は 2 日間で 200~300 名の参加者でしたが次第に増え、参加者アンケートから学生主体の必要性を知り、2006 年から学生主体の現在のシステムを開始しました。特に 3 年次の諸君に中心的役割を果たしてもらった仕組みで八重樫伸生教授と一緒に立ち上げました。2018 年には 2 日間で 6,000 人を超える参加者の一大イベントに育ちました。また、2005 年から東北大学の紙媒体の唯一の広報誌である「まなびの杜」の編集委員、編集幹事、編集委員長を務めました。これらの広報活動が良い人材を集める上で有用であったことを願っています。

学生厚生委員会の委員長も 15 年くらい務めました

（記憶が定かではありません）。医学部、医学系研究科では学業や研究に支障をきたす学生や院生が少なからずおり、ハラスメントも起こります。外国人留学生も様々な困難に直面します。転分野のシステムを改革し、全学生院生へのアンケートを行い、学生相談所の支援も受け「学生なんでも相談室」を 2009 年に立ち上げました。臨床心理士によるカウンセリング体制です（2015 年から学生相談所・出張カウンセリング）。2011 年の東日本大震災の後は多数の学生・院生がメンタルの不調に苦しみましたが、有意義に機能したと思います。留学生支援もオリエンテーション等で開始し、星陵キャンパスで過ごす貴重な時間を有意義にするべく心掛けました。

2001 年に国のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針が制定されました。東北大でも体制を整える必要が生じ、倫理委員会の下部組織として「ゲノム専門委員会」を委員長として立ち上げました。倫理指針に沿って研究できる体制を構築できたと自負しています。

## 東北大学の未来へ向けて

東北大学でお世話になった 25 年間、自分なりに研究、論文、人材育成に尽力したつもりです。228 報の英文論文で 18,934 回の citation、学位取得は 60 名の博士と 17 名の修士で 4 名が短縮修了、ポスドクとして 20 名が留学し、学んだことを発展させたと思います。学部学生も 67 名を海外のラボに送りました。この先も若者がこの医学部でリサーチマインドを育み、世界に向けて飛躍することを願っています。